

MODELAGEM MOLECULAR: ALTERAÇÕES NA MOLÉCULA DE TERIFLUNOMIDA

MOLECULAR MODELING: CHANGES IN THE TERIFLUNOMIDE MOLECULE

¹BERNARDINO, Fernanda Mendes; ¹VOLTAN, Brendon Henrique Delgado; ¹ORTIZ, Franciele Aparecida Huggler; ¹RODRIGUES, Klaudia De Barros; ¹INOCENCIO, Mayara Cristina Rosa; ¹PAZETE, Paola Vitoria Montolezi; ²ZEQUINI, Fabiana Rodrigues; ²MICHELOTO, Fábio Henrique Manso.

¹Discentes Curso de Farmácia – Centro Universitário das
Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

²Docente Curso de Farmácia– Centro Universitário das
Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

A química farmacêutica tem sido amplamente aplicada no desenvolvimento de novas moléculas e novos fármacos, permitindo o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para diversas doenças. Dentre as etapas que envolvem o planejamento e desenvolvimento de fármacos temos a modelagem molecular, que consiste no estudo de moléculas ativas e em seu processo de docagem em seu alvo-molecular. A utilização de softwares e inteligência artificial permite a predição do comportamento e aspectos de novas estruturas química, tornando o processo mais rápido e eficiente. O projeto teve por objetivo aplicar conceitos e métodos de modelagem molecular para o desenvolvimento de um protótipo com base em alterações na molécula de um fármaco utilizado no tratamento da Artrite Reumatoide. A molécula escolhida foi o composto ativo Teriflunomida (A77 1726), tendo como objetivos específicos a diminuição de efeitos adversos e/ou toxicidade dessa molécula. A modelagem molecular foi realizada *in silico*, com a utilização de softwares gratuitos, como o SwissADME e, posteriormente, submetidas ao SwissDock para análise de docagem com a proteína-alvo diidroorotato desidrogenase (DHODH). Os testes realizados permitiram consolidar os conhecimentos de modelagem molecular. Os resultados obtidos ainda precisam de maior aprofundamento no tema para serem corretamente interpretados sobre sua eficácia e efeitos na inibição da DHODH.

Palavras-chave: química farmacêutica; modelagem molecular; DHODH; artrite reumatoide.

ABSTRACT

Pharmaceutical chemistry has been widely applied in the development of new molecules and drugs, enabling the development of novel therapeutic alternatives for various diseases. Among the steps involved in drug planning and development is molecular modeling, which consists of studying active molecules and their docking process with their molecular target. The use of software and artificial intelligence allows for the prediction of the behavior and aspects of new chemical structures, making the process faster and more efficient. The project aimed to apply molecular modeling concepts and methods to develop a prototype based on alterations in the molecule of a drug used in the treatment of rheumatoid arthritis. The molecule chosen was the active compound teriflunomide (A77 1726), with the specific objective of reducing adverse effects and/or toxicity of this molecule. Molecular modeling was performed *in silico* using free software such as SwissADME and subsequently submitted to SwissDock for docking analysis with the target protein dihydroorotate dehydrogenase (DHODH). The tests performed allowed us to consolidate our knowledge of molecular modeling. The results still require further investigation to be correctly interpreted regarding their efficacy and effects on DHODH inhibition.

Keywords: pharmaceutical chemistry; molecular modeling; DHODH; rheumatoid arthritis.

INTRODUÇÃO

A química medicinal, ou química farmacêutica tem grandes aplicabilidades no mundo atualmente, principalmente no desenvolvimento de novos fármacos que permitem novas opções terapêuticas para inúmeras doenças. O planejamento e desenvolvimento de fármacos (P&D) envolve diversas etapas, o que o torna um processo longo e de custo elevado, onde conhecimentos de química farmacêutica se entrelaçam com as inovações tecnológicas (Nasciutti, 2012). Atualmente a maioria dos novos fármacos são de origem natural, biotecnológica ou sintetizados quimicamente, onde a síntese química busca o desenvolvimento de novas moléculas que sejam menos tóxicas, com menos efeitos adversos e com maior seletividade para seus receptores (Mikovski, 2019).

Assim, o estudo dos processos relacionados ao P&D apresenta grande importância para a criação e desenvolvimento de novos medicamentos para a população. Buscando não só a criação de novas moléculas, mas também a melhoria de fármacos já existentes, diminuindo seus efeitos adversos e melhorando sua resposta biológica no tratamento da doença. Assim, devemos compreender os primeiros passos do P&D, a modelagem de novas moléculas. Para isso são incorporadas novas tecnologias, como o uso de softwares integrados com IAs (Inteligência Artificial) para a predição do comportamento e aspectos de novas estruturas químicas (Nasciutti, 2012).

Deste modo, o presente projeto teve por objetivo aplicar conceitos e métodos de modelagem molecular para o desenvolvimento de protótipos que atuem em doenças já conhecidas, sendo uma extensão prática dos estudos realizados no componente de Química Farmacêutica do curso de Farmácia. A molécula escolhida foi o composto ativo Teriflunomida (A77 1726), tendo como objetivos específicos a diminuição de efeitos adversos e/ou toxicidade dessa molécula.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa experimental com abordagem qualitativa e exploratória, fundamentada em princípios da química medicinal e modelagem molecular. O objetivo foi avaliar modificações estruturais na molécula de

Teriflunomida (A77 1726) com vistas à redução de toxicidade e aprimoramento de seu perfil farmacológico.

Trata-se de um estudo de modelagem molecular *in silico*, realizado por meio de ferramentas computacionais gratuitas que permitem desenhar, modificar e prever o comportamento de moléculas bioativas frente ao seu alvo enzimático.

A substância escolhida foi a Teriflunomida, metabólito ativo da Leflunomida, já consolidada no tratamento da artrite reumatoide. A seleção ocorreu devido ao seu mecanismo de ação bem descrito — inibição da enzima mitocondrial diidroorotato desidrogenase (DHODH) — e à relevância clínica na terapêutica reumatológica.

Foram utilizados os softwares e servidores online:

- SwissADME: empregado para o desenho bidimensional (2D) da molécula original e para a proposição de modificações estruturais, por meio da substituição de grupos químicos específicos.
- SwissDock: utilizado para realizar o processo de docagem molecular (molecular docking), permitindo avaliar a interação da molécula original e dos protótipos com a enzima DHODH em ambiente tridimensional (3D).

A estrutura química da Teriflunomida foi importada das bases PubChem e DrugBank em formato digital compatível (SDF/MOL). Foram propostas modificações estruturais visando avaliar o impacto da substituição de grupos funcionais, especialmente no grupamento cianeto, resultando em novos protótipos. As moléculas foram desenhadas no SwissADME e submetidas ao SwissDock para análise de docagem com a proteína-alvo DHODH.

Os parâmetros analisados incluíram:

- Afinidade calculada (AC) entre ligante e receptor.
- Posição de ligação no sítio ativo.
- Interações químicas relevantes (ligações de hidrogênio, contatos hidrofóbicos, interações iônicas).

Os resultados obtidos foram comparados com os da molécula original, permitindo avaliar se as modificações propostas impactariam positivamente a atividade biológica e o perfil de segurança. O estudo restringiu-se a análises *in silico*, não incluindo

ensaios *in vitro* ou *in vivo*. Assim, os resultados têm caráter preditivo e exploratório, necessitando de validação experimental posterior para confirmação da eficácia e segurança das modificações propostas.

DESENVOLVIMENTO

Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de causa desconhecida, caracterizada por inflamação nas articulações periféricas, de forma simétrica, que resulta em deformidades e destruição das articulações, com consequente erosão do osso e cartilagem. A doença afeta mais as mulheres, em uma proporção duas vezes maior que nos homens, e sua incidência tende a aumentar com o avanço da idade. A AR atinge tanto as grandes quanto as pequenas articulações, acompanhada de sintomas sistêmicos como rigidez matinal, cansaço e perda de peso. Quando envolve outros órgãos, a gravidade da doença é maior, podendo reduzir a expectativa de vida em até dez anos (Laurindo *et al.*, 2004).

Embora a causa ainda seja desconhecida, acredita-se que a doença seja desencadeada por uma combinação de fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Na área de Reumatologia o mais recomendado é tratar a AR cedo, com medicamentos que modificam a doença, trazendo grandes benefícios para o prognóstico. O momento ideal para iniciar o tratamento é no primeiro ano da doença, de preferência nos primeiros meses, pois isso ajuda a evitar danos nas articulações e deformidades, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a destruição das articulações (Melo Junior *et al.*, 2008).

A doença é caracterizada por hiperplasia do tecido sinovial e um processo inflamatório que ocorre no sistema imunológico, sendo assim classificada como uma doença de caráter autoimune. O processo inflamatório começa com a ativação exacerbada das células T que desencadeiam uma resposta inflamatória crônica no sistema imune, se manifestando na sinóvia das articulações, após o processo de reparo do DNA. Levando a uma sinovite persistente, agravada por um grande fluxo de leucócitos para o líquido sinovial. Além das células T, outros agentes de defesa,

como macrófagos e células Natural Killer, começam a atacar o tecido das articulações e liberar citocinas que agravam o processo (Augusto *et al.*, 2022).

A AR afeta negativamente a qualidade de vida do paciente, levando a limitações da mobilidade e a incapacidade funcional, esse comprometimento, conseqüentemente, gera perda de produtividade e elevação dos custos a saúde. O comprometimento físico e psicológico reduz a expectativa de vida dos pacientes em alguns anos (Radu; Bungau, 2021).

A prevalência de AR no Brasil é estimada de 0,2% a 1.0% da população (Marques, 2020). Sendo mais frequente em mulheres do que em homens, e com incidência aumentada entre os 30 a 50 anos, onde o histórico familiar pode aumentar o risco de desenvolvimento da doença (Brasil, 2021).

Com a evolução da medicina foi possível o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas e novos medicamentos para a AR, assim, evidenciando uma melhora no quadro clínico dos pacientes, afetando positivamente a qualidade e expectativa de vida dos mesmos (Marques, 2020). O medicamento Leflunomida tem sido utilizado com eficácia no tratamento da AR desde os anos 2000, atuando como inibidor enzimático, e assim, diminuindo a reação exacerbada das células inflamatórias, promovendo uma redução do inchaço, dor e demais prejuízos causados pela doença (National Rheumatoid Arthritis Society, 2025).

Existem alguns tratamentos considerados de primeira linha para a AR. As Drogas Antirreumáticas Modificadoras do Curso da Doença (DMARDs), são as principais opções para o tratamento, destacando-se o metotrexato como o medicamento central. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem ser utilizados junto com os DMARDs para auxiliar no controle da dor e inflamação. Os analgésicos oferecem alívio da dor e os Glicocorticoides podem ser prescritos em curtos períodos para controlar os sintomas inflamatórios (Augusto *et al.*, 2022).

Estruturas Presentes no Processo Fisiopatológico

A AR envolve interações imunológicas (recíprocas entre células B e T), citocinas e mudanças no microambiente sinovial. Ocorre um “ataque” das células de defesa contra a membrana sinovial, que sofre uma hiperplasia (aumento do número

de células) e uma inflamação crônica. A cartilagem articular é degradada por enzimas inflamatórias, o líquido sinovial aumenta seu volume se tornando rico em células inflamatórias (T, B, macrófagos e neutrófilos), células imunes são ativadas como TCD4, linfócitos B que produzem anticorpos (fator reumatoide (FR) e peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17) que são responsáveis por ativar mais células inflamatórias e promover dor e rigidez (Augusto *et al.*, 2022). O processo inflamatório persistente pode levar a destruição dos tecidos e órgãos, resultando em danos nas articulações e perda da funcionalidade (Redação Sanar, 2023).

Durante esse processo as células T precisam recrutar novas células de defesa, e para isso utilizam de duas vias, a via de Nova Pirimidinas, onde as pirimidinas são produzidas a partir de precursores metabólicos (aminoácidos, ribose-5-P, CO₂ e NH₃). Já na via de Salvamento ou via de Resgate, temos a formação de pirimidinas a partir de fragmentos e resíduos de ácidos nucleicos que foram degradados, utilizando bases para a reconstrução, ou realizando a fosforilação de nucleotídeos liberados após a quebra de ácidos nucleicos (Xiong *et al.*, 2020).

A enzima mitocondrial, diidroorotato desidrogenase (DHODH), promove a oxigenação do diidroorotato (um dos precursores das pirimidinas), e o transforma em ácido orótico. Atuando assim na síntese de DNA e RNA por meio da via de Nova Pirimidina, contribuindo para o aumento das células de defesa que atuam no processo autoimune nas articulações (Wikipédia, 2022).

Enzima DHODH

A teriflunomida atua inibindo a enzima DHODH, reduzindo, assim, a produção de uridina monofosfato (rUMP), resultando em uma diminuição dos níveis de pirimidinas disponíveis. Leva a queda na síntese de DNA e RNA, que causa parada no ciclo celular na fase G1. Isso impede a proliferação de células T ativadas, que estão associadas as respostas autoimunes. Com menos células T autoimunes se proliferando, a leflunomida exerce um efeito imunossupressor, que ajuda a reduzir a resposta inflamatória (diminuindo a liberação de citocinas inflamatórias como TNF- α) e a produção de autoanticorpos pelas células B, contribuindo para o controle da doença (Drugbank, 2025).

Desafios Encontrados

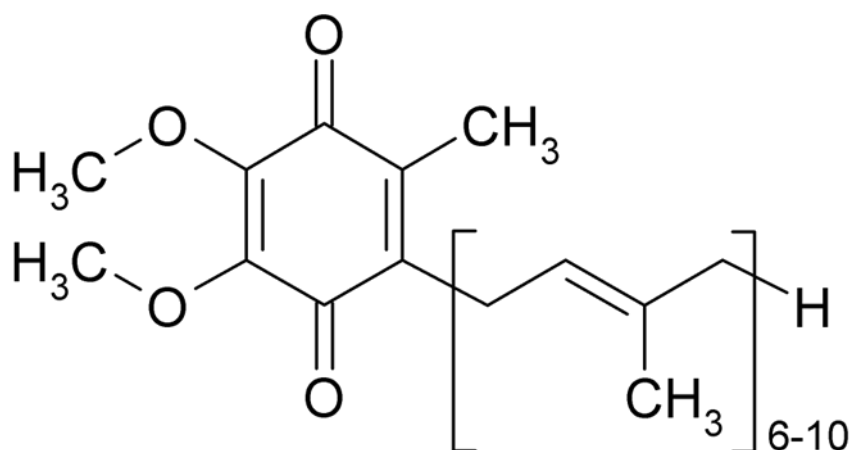
Alguns desafios nesse processo podem ser encontrados como: DHODH é um sítio ativo bastante específico, onde pequenas mudanças estruturais na molécula podem melhorar ou prejudicar a ligação. Pode aumentar a afinidade pode aumentar o risco de interações com outras enzimas similares, levando a efeitos colaterais indesejados (outras desidrogenases mitocondriais podem ser afetadas). Qualquer modificação que melhore a potência precisa ser avaliada quanto à toxicidade hepática, imunológica ou mitocondrial. Mesmo com afinidade aumentada, as células podem desenvolver mecanismos compensatórios. Debilitar o sistema imune de forma geral (maior susceptibilidade a infecções, reativação de infecções latentes como tuberculose e herpes zóster) (Xiong *et al.*, 2020).

Estruturas Que Interagem Com o Alvo

Segundo um estudo que avaliou estruturas de antiproliferativos que se ligam a DHODH, temos a Ubiquinona (Figura 1) como ligante endógeno principal da enzima, assim como o Brequinar sódico (Figura 2) e seus análogos como ligantes sintéticos, dentre eles o metabolito ativo Teriflunomida (Figura 3). Sobre o sítio ativo da enzima, temos a seguinte descrição de Liu *et al.* (2000, p.29).

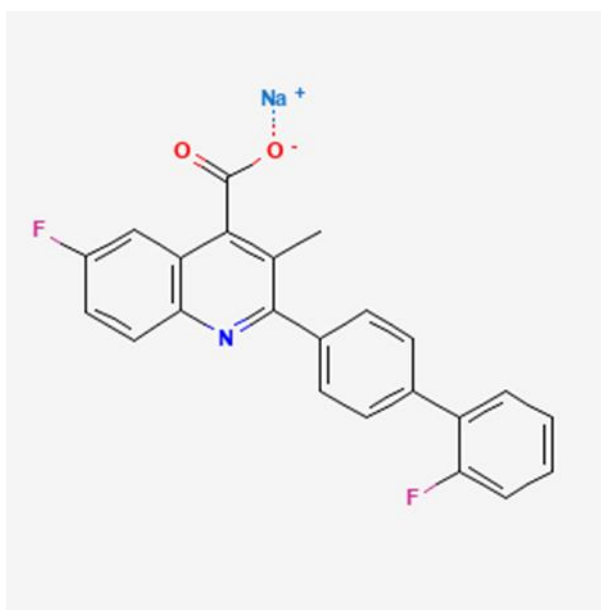
A771726 liga-se ao mesmo sítio que o brequinar. A carbonila está ligada por hidrogênio a uma água, que por sua vez está ligada a Arg136, enquanto o OH enólico está ligado por hidrogênio a Tyr356. O anel aromático contendo trifluorometil faz numerosos contatos hidrofóbicos com resíduos no túnel. Há menos interações inibidor-proteína no complexo A771726 do que no complexo brequinar devido ao tamanho menor do A771726, e a região de ligação no complexo A771726 é menos ordenada do que no complexo brequinar.

Figura 1 - Ubiquinona.

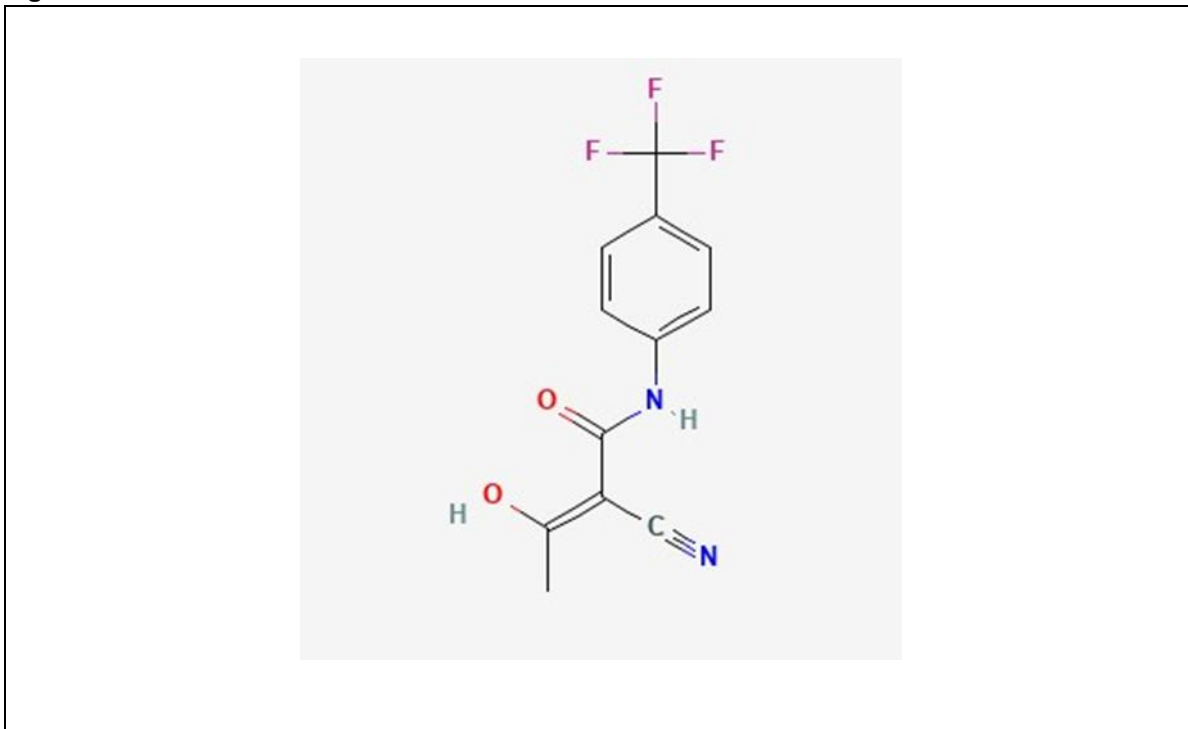


Fonte: WIKIPÉDIA, 2024.

Figura 2 - Estrutura Química da Brequinar Sodium



Fonte: (National Center For Biotechnology Information, 2025).

Figura 3 - Estrutura Química da Teriflunomida

Fonte: (National Center For Biotechnology Information, 2025).

Princípios do Desenho Molecular

A descoberta e desenvolvimento de fármacos visa identificar compostos com potencial capacidade de se ligar a alvos biológicos e modular sua atividade, para isso, softwares que permitem prever o encaixe molecular e possíveis aspectos desses compostos tornam-se de grande ajuda aos pesquisadores. Para o desenvolvimento dos protótipos do presente estudo foram utilizados sites que permitiram o desenho 2D das moléculas e verificar sua ligação com a enzima alvo em estrutura 3D (docagem), sendo eles, respectivamente, SwissADME e SwissDock (Bugnon *et al.*, 2024)

O SwissADME permitiu a realização de alterações na molécula molde escolhida, por meio do desenho de sua estrutura química em plano 2D, e adições e subtrações de compostos escolhidos. Gerando no final a estrutura da cadeia aberta do ligante que depois foi utilizado na predição de sua docagem a proteína alvo.

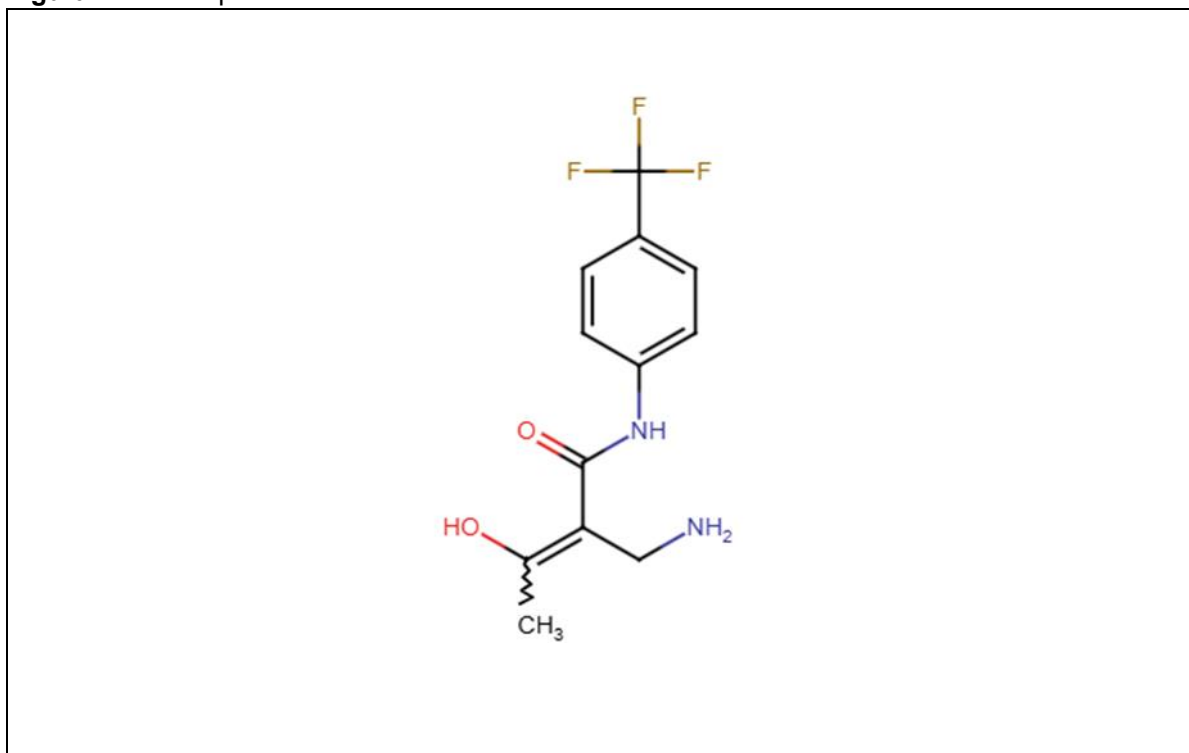
No SwissDock temos uma interface intuitiva que facilita sua utilização, e um algoritmo de predição de docagem que utiliza banco de dados incorporados a sua estrutura. Para sua predição são necessários indicar a estrutura do ligante e informações que identifiquem o alvo molecular desejado. Após verificação de alguns

parâmetros de ligação é apresentado, em modelo 3D, a ligação da molécula em diversas posições ao alvo, assim como uma tabela de afinidade calculada (AC) de cada possível posição, ligações realizadas, como ligações de hidrogênio, iônicas, contatos hidrofóbicos, entre outros, além de permitir a visualização da superfície da proteína estudada (Bugnon *et al.*, 2024)

Alterações Feitas Na Molécula

Após muita pesquisa, foi concluído que os efeitos adversos apresentados pela ação da Teriflunomida são esperados, tendo em vista seu efeito terapêutico que promove a imunossupressão do organismo, assim, há pouco o que se fazer na molécula em busca de melhorias. No entanto, foram encontradas algumas modificações que podem ser realizadas na molécula e que talvez modifiquem positivamente sua ação no organismo. Dentre elas temos a alteração em seu grupamento cianeto, na tentativa de diminuir sua possível toxicidade em determinados ambientes internos do organismo. A alteração se resumiu na substituição do grupo cianeto por uma amina, resultando no Protótipo 1 (Figura 4).

Figura 4 – Protótipo 1.

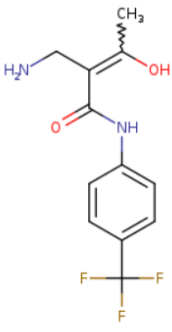


Fonte: Os autores, 2025.

Para análise do efeito das modificações, foram realizados testes por meio de sites gratuitos, como o SwissADME para o desenho das modificações na molécula, e o SwissDock para testes de docagem do protótipo ligado a enzima DHODH (Figura 5). Os testes de docagem geraram o local de ligação da molécula na enzima (Figura 6) e sua afinidade calculada (AC) (Figura 7).

Figura 5 – Dados da docagem do protótipo 1.

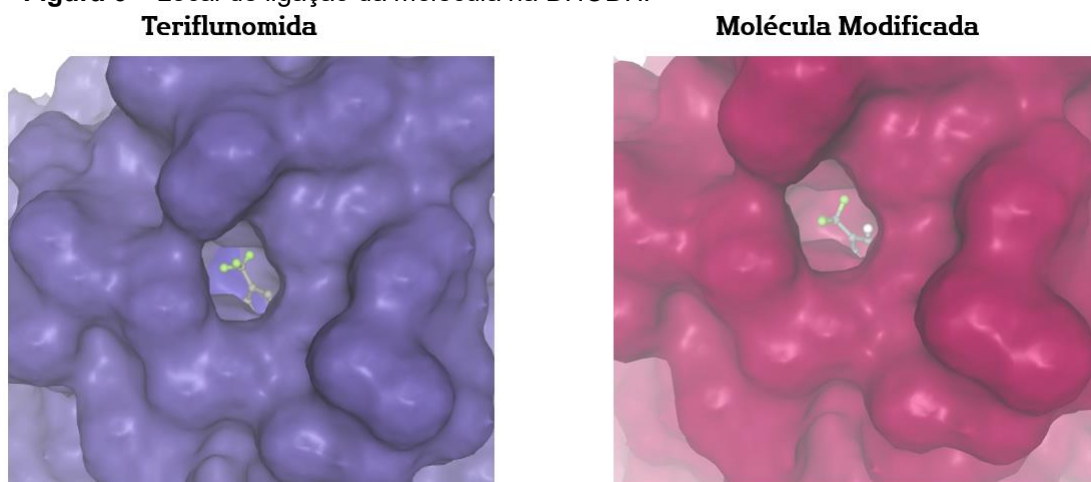
Consulta			
Ligante	<chem>CC(O)=C(CN)C(=O)NC1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem>		
Alvo	1d3h_modificado.pdb		
Método	Atraindo Cáries 2.0		
Data	23 de maio de 2025, 18h52 UTC		
Parâmetros:			
Centro da caixa:	da 51 - 46 - -2	Exaustividade amostragem:	da médio Número de RIC: 2
Tamanho da caixa:	da 16 - 13 - 9	Priorização de cavidades:	enterrado
Se você publicar estes resultados, por favor, cite os seguintes artigos: Bugnon M, Röhrig UF, Goullieux M, Perez MAS, Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissDock 2024: grandes melhorias para acoplamento de pequenas moléculas com Attracting Cavities e AutoDock Vina. <i>Nucleic Acids Res.</i> 2024			
Röhrig UF, Goullieux M, Bugnon M, Zoete V. Atraindo Cavidades 2.0: melhorando a flexibilidade e a robustez para acoplamento de pequenas moléculas. <i>J. Chem. Inf. Model.</i> , 2023			





Fonte: SWISSDOCK, 2025.

Figura 6 – Local de ligação da molécula na DHODH.



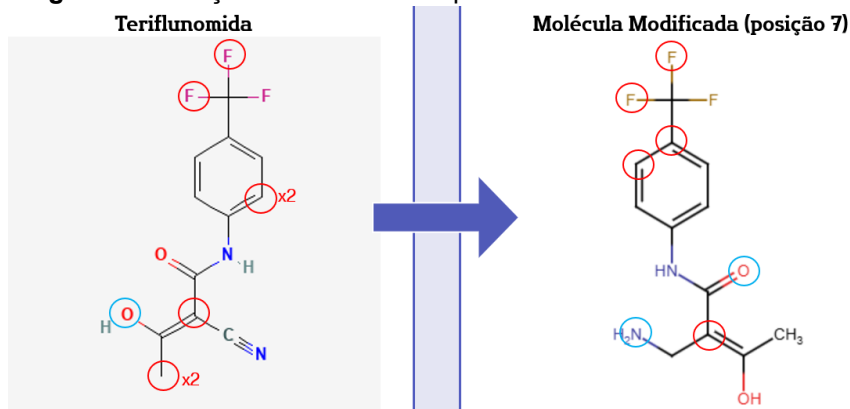
Fonte: SWISSDOCK, 2025.

Figura 7 –Posições e AC do Protótipo 1.

Número do cluster	Membro do cluster	Pontuação AC	Pontuação SwissParam
0	1	-41.281420	-7,5769
1	1	-38.265474	-7,3615
2	1	-38.057798	-7,7077
3	1	-37.467844	-7,3825
4	1	-36.622675	-7,3783
5	1	-36.476057	-7.2022
6	1	-36.189370	-7,3549
7	1	-36.179553	-7,6434
8	1	-36.113256	-7.0896
9	1	-35.449831	-7.1927
10	1	-35.112389	-7,2469
11	1	-34.428248	-7,7566
12	1	-34.255998	-7,4669
13	1	-34.138161	-7,1414
14	1	-34.053586	-7.1558
15	1	-34.053117	-7,3173

Fonte: SWISSDOCK, 2025.

O protótipo apresentou AC maior que a molécula de Teriflunomida (valor de AC aproximadamente -11, obtido em testes realizados pelos autores com a molécula de Teriflunomida). Após análise, a posição 7 (representada na Figura 7 pelo Número de Cluster 7), foi considerada a mais promissora, uma vez que manteve a posição original da molécula em seu sítio ativo. No entanto, muitas das ligações entre os átomos da DHODH e do protótipo 1 tiveram alterações significativas (Imagem 8). Não foram realizados testes mais profundos sobre como essas alterações afetam a atividade da molécula.

Figura 7 –Posições e AC do Protótipo 1.

Fonte: Os autores, 2025.

CONCLUSÃO

A teoria de química farmacêutica aprendida em sala de aula nos possibilitou a abertura a Química aplicada à Medicina. Os conhecimentos em relação a estrutura atividade biológica da molécula estudada neste presente artigo demonstraram na pratica os estudos utilizados para o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos.

As práticas envolvendo a Modelagem Molecular foram executadas com os sites SwissADME e SwissDock. Houve limitações durante os testes utilizando o recurso proposto do programa SwissDock, dificuldade em se adaptar ao uso dos sites, demora para que cada teste fosse realizado e falta de informação sobre algumas características da molécula de Teriflunomida.

Outras limitações encontradas foram a falta de conteúdos com informações sobre as características da molécula de Teriflunomida, assim como de outros inibidores da DHODH e da própria enzima. Houve dificuldade de interpretação dos resultados, e de características químicas, farmacocinéticas e toxicológicas a respeito das alterações realizadas na molécula. Sendo assim, são necessários mais estudos a respeito do tema para melhorar a compreensão dos impactos das mudanças realizadas. Além disso, a substância ativa, Teriflunomida, apresenta ótimo desempenho farmacológico, sendo difícil encontrar opções viáveis de modificações que poderiam ser realizadas.

Considerando seu objetivo didático, o trabalho foi benéfico para aprender na pratica o processo de desenvolvimento de moléculas, consolidando o aprendizado adquirido da matéria de Química Farmacêutica do curso de Farmácia. No entanto, ainda são necessários novas abordagens e o aprofundamento no tema proposto para obtenção de resultados significantes sobre alterações na molécula de Teriflunomida que gerem benefícios em sua utilização.

REFERÊNCIAS

AUGUSTO, M. F. *et al.* Fisiopatologia e tratamento da artrite reumatoide: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, Vassouras-RJ, v. 9, p. 1-6, 1 mai. 2022. ISSN 2764-0485. DOI: <https://doi.org/10.25248/reamed.e10106.2022>. Disponível em: [file:///C:/Users/mayar/Downloads/10106-Artigo-115624-2-10-20220525%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/mayar/Downloads/10106-Artigo-115624-2-10-20220525%20(1).pdf). Acesso em: 6 mar. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. (Portaria Conjunta nº 16, de 03 de setembro de 2021). Disponível em: <file:///C:/Users/mayar/Downloads/ATUALIZA%C3%87%C3%83O%20-%20ANEXO%20da%20Portaria%20Conjunta%20n%C2%BA%2016%20PCDT%20-%20Artrite%20Reumatoide%20e%20Artrite%20Idiop%C3%A1tica%20Juvenil.pdf>. Acesso em: 6 mar. 2025.

BUGNON, M. *et al.* SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. **Nucleic Acids Research**, v. 52, p. W324-W332, 30 abr. 2024. 0305-1048. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/52/W1/W324/7660078?login=false>. Acesso em: 6 abr. 2025.

DRUGBANK. **Leflunomide: Uses, Interactions, Mechanism of Action**. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01097>. Acesso em: 6 abr. 2025.

LAURINDO, I. M. M. *et al.* Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 44, n. 6, p. 435-442, 1 dev. 2004. 1809-4570. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/Wdk9p87DbzP4HBDt5vPsZdg/>. Acesso em: 6 mar. 2025.

LIU, Shenping *et al.* Structures of human dihydroorotate dehydrogenase in complex with antiproliferative agents. **Structure**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 25-33, jan. 2000. Elsevier BV. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0969-2126\(00\)00077-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0969-2126(00)00077-0). Disponível em: [https://www.cell.com/structure/fulltext/S0969-2126\(00\)00077-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0969212600000770%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/structure/fulltext/S0969-2126(00)00077-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0969212600000770%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 7 abr. 2025.

MARQUES, D. B. **Artrite reumatoide: uma análise da doença no Brasil e da qualidade de vida de seus pacientes**. Orientador: Felipe Rebello Lourenço. 2020. 29 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia-Bioquímica, Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://bdta.abcd.usp.br/directbitstream/54ac782f-6b2d-42ea-a1d4adba632e8544/3058855.pdf>. Acesso em: 6 mar. 2025.

MELO JUNIOR, V. A. D. *et al.* Análise temporal entre início dos sintomas, avaliação reumatológica e tratamento com drogas modificadoras da doença em pacientes com artrite reumatóide. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, v. 10, n. 2, p. 12-15, 1 jul. 2008. 1984-4840. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/400/563>. Acesso em: 6 mar. 2025.

MIKOVSKI, D. *et al.* Química Medicinal e a Sua Importância No Desenvolvimento de Novos Fármacos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 12, n. 13, p. 29-43, 21 fev. 2019. 2316-2864. Disponível em:

<file:///C:/Users/mayar/Downloads/997Texto%20do%20artigo-3094-3465-10-20190221.pdf>. Acesso em: 6 abr. 2025.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **Brequinar Sodium**. PubChem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23663964>. Acesso em: 6 abr. 2025.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). **Teriflunomide**. PubChem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Teriflunomide>. Acesso em: 6 abr. 2025.

NASCIUTTI, P. R. **Desenvolvimento de novos fármacos**. Orientador: Rosângela de Oliveira Alves Carvalho. 2012. 36 f. v. 1, TCC (Especialização) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia, 2012. Disponível em: https://files.cercomp.ufg.br/webby/up/67/o/1%C2%B0_Semin%C3%A1rio_PRIS_CIL_LA_NASCIUTTI.pdf?1350665635. Acesso em: 6 abr. 2025.

RADU, A. F.; BUNGAU, S. G. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. **Cells**, Romania, v. 10, p. 1-33, 23 out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10112857>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8616326/pdf/cells-10-02857.pdf>. Acesso em: 6 mar. 2025.

REDAÇÃO SANAR. **Artrite Reumatoide: fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento**. SanarMed, 7 mar. 2023. Disponível em: <https://sanarmed.com/artrite-reumatoide-fisiopatologia-manifestacoes-clinicas-diagnostico-e-tratamento-resmed/>. Acesso em: 6 abr. 2025.

SWISSDOCK. **Resultados de docking molecular**. Disponível em: <https://www.swissdock.ch/results.php?job=87797014>. Acesso em: 6 abr. 2025.

SWISSDOCK. **Molecular docking results – Job 79808863**. Disponível em: <https://www.swissdock.ch/results.php?job=79808863>. Acesso em: 6 abr. 2025.

WIKIPÉDIA, a enciclopédia livre. **Ubiquinona**. Flórida: Wikimedia Foundation, 2024. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Ubiquinona&oldid=67728319>. Acesso em: 3 abr. 2025.

XIONG, R. *et al.* Novel and potent inhibitors targeting DHODH are broad-spectrum antivirals against RNA viruses including newly-emerged coronavirus SARS-CoV2. **Protein & Cell**, [s.l.], v. 11, p. 723-739, 4 ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00768-w>. Disponível em: <https://academic.oup.com/proteincell/article/11/10/723/6746806>. Acesso em: 6 abr. 2025.